



TITLE:

膵管閉塞による血中膵酵素上昇機序に関する実験的研究

AUTHOR(S):

松本, 任司

CITATION:

松本, 任司. 膵管閉塞による血中膵酵素上昇機序に関する実験的研究. 日本外科宝函 1987, 56(5): 483-502

ISSUE DATE:

1987-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204051>

RIGHT:

膵管閉塞による血中膵酵素上昇機序に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第一講座（指導：戸部隆吉教授）

松 本 任 司

〔原稿受付：昭和62年 6 月30日〕

Experimental Study on Mechanism of Elevation of Blood Pancreatic Enzymes Following Pancreatic Duct Obstruction

TADASHI MATSUMOTO

The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. TAKAYOSHI TOBE)

Fifty-four rabbits were divided into 4 groups according to the site of the complete obstruction of the main pancreatic duct. In each group, blood amylase and lipase levels were studied daily for 10 days postoperatively. The amount of the pancreatic parenchyme distal to the ductal obstruction was 100%, 80%, 50% and 20% of the total pancreas, respectively. In the first 3 groups, blood enzyme levels were elevated for 7 days, reaching their peaks on the 1st post-operative day. However, there were no significant differences in the duration and the degree of elevation of the enzyme levels among these 3 groups.

In the 20% group, no significant elevations of blood enzyme concentrations were observed. Furthermore, various ischemic conditions were induced in this 20% area of the pancreas by ligating the arteries supplying this area, but blood enzyme levels did not elevate.

The incomplete ductal obstruction at its point of entry into the duodenum followed the similar pancreatic hyperenzymemia as shown after complete obstruction. Therefore, degradation of blood amylase and lipase was studied. After a rapid injection of pancreatic juice into circulation of the rabbit, amylase and lipase disappeared from the blood in a biexponential fashion with mean blood half-times of 93 min and 22 min, respectively. The disappearance rates were independent of amounts of pancreatic juice infused. When rabbit received intravenous infusion of pancreatic juice at a constant rate for 4 hours, the initial rapid increase of blood enzyme activity was followed by a gradual increase during the 4-hour infusion period. Urinary excretion of amylase and lipase accounted for about 37% and 21%, respectively of the enzymes removed from the blood. Only small amounts of amylase and lipase were excreted in bile (1.2-1.6%.

Kew words: Amylase, Lipase, Pancreatic ductal obstruction, Pancreatic fibrosis.

索引語：アミラーゼ，リパーゼ，膵管閉塞，膵線維化。

Present address: The 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

This study suggested that blood pancreatic enzyme levels do not correlate with the extent of pancreatic pathological changes partly because of its rapid degradation in the blood.

緒 言

血中アミラーゼ測定は最も古い膵疾患診断法であり、特に急性膵炎の診断には現在も尚広く利用されている。一方膵癌に関しては、従来血中アミラーゼの診断的意義は少ないとされてきた^{43,75)}。しかしながら近年血中又は尿中アミラーゼの上昇をきっかけとして小膵癌発見の報告がみられる^{1,5,41,52,61,77,81,83,90)}。これは癌による主膵管圧迫により生じた尾側膵の随伴性膵炎から膵酵素が血中へ逸脱したものとされ、特に早期膵癌における膵酵素逸脱が注目を集めている。一般的に血中アミラーゼ測定は血中への逸脱量から膵の病変をうかがおうとするものといえるが、果してどの程度正確に膵の病態を反映するかは尚結論がでていない。事実急性膵炎の診断においても血中アミラーゼは膵の病態を反映するという報告^{2,10,24)}と反映しないとする報告^{26,67,69,74,84)}がみられる。これは膵における病態に比例して膵酵素が血中へ逸脱するか否か、すなわち重症になればなる程、多量に逸脱するか否かという問題と、逸脱した量を生体側が正確に血中アミラーゼ値として表わすか否かの問題がある。従来は専ら前者の面からのみ検討され、後者の観点からの検討はあまりされていない。

一方血中アミラーゼ自体に関しても、その存在意義、由来^{27,70)}、代謝のメカニズム⁶⁾等については尚不明の点も多い。動物でアミラーゼの血中半減期は83分との報告²⁰⁾もあり、生理的状態においてもかなりの量のアミラーゼが短時間に血中に出入しているものと思われる。しかもこの動的バランスの上に血中では驚く程狭い正常範囲内に常に維持されている事になる。このため血中アミラーゼは、膵、唾液腺等からの逸脱のみで規定されるのではなく、生体が何らかの能動的なコントロールを行なっている可能性も指摘されている⁴⁷⁾。

今回、家兎を用い膵に対し各種病態を作成し血中アミラーゼ及びリパーゼの推移を、その産生面からのみならず degradation の面からの検討も加え考察した。

方 法

I 実験動物

副膵管を持たず主膵管のみで全膵の膵液が総胆管と

は別の部位で十二指腸へドレナージされ、しかも主膵管が膵頭部から膵尾部に至るまで被膜を通して透見できる家兎 (体重 2~3 kg) を用いた。開腹操作はすべてネンブータル 25 mg/kg の静注による全身麻酔下に行ない術中適宜初回投与量の約 1/3 を追加した。採血及び静注は全て兎の耳にキシレンを少量散布し、静脈を怒張させ耳の静脈より行なった。これらの実験及び採血は絶食させることなく食餌自由摂取下 (動物実験用固型飼料, オリエンタル酵母株式会社) に施行した。また胆汁及び尿は後述のごとく、全身麻酔下に総胆管および両側尿管よりそれぞれ採取した。

II アミラーゼ及びリパーゼ測定法

採取した静脈血は少量のヘパリンを加えた後、3000 r. p. m. にて20分間遠沈し血漿を分離した。これら血漿及び尿、胆汁はそのまま -30°C にて凍結保存し各実験終了後、アミラーゼ及びリパーゼを測定した。測定法はアミラーゼはヨードデンプン比色法で、リパーゼは比濁法にて行なった。循環血液中におけるアミラーゼ及びリパーゼの増加量又は消失量の計算は循環血漿量を体重の 5% として計算し、胆汁中及び尿中へのアミラーゼ、リパーゼの排泄量は濃度と量の積として求めた。

III 膵管結紮法

膵管結紮はすべて 6-0 の針糸糸を使用して行なった。膵管完全閉塞モデルは所定の位置で主膵管のみを 2 重結紮し作成した。膵管不完全閉塞モデルは 22 ゲージ針を膵被膜の上から主膵管に重ね一緒に結紮した後、22 ゲージ針を抜去する方法で作成した。これら膵管結紮操作は周辺組織を愛護的に取扱いつつ行ない、この間出血は全くなく、膵液のもれも認めなかった。又術後抗生剤、止血剤等の特殊薬剤は使用しなかった。

IV 膵管撮影法

膵管不完全閉塞モデルにおいて術後 30 日目に膵を摘出し膵管造影を行なった。すなわち膵管十二指腸開口部で皮内針を用い主膵管を穿刺し膵管狭窄部をこえて膵尾部膵管までバリウムを注入しレントゲン撮影を施行した。

V 膵血流障害作成法

2 種類の膵尾部血流障害モデルを以下の方法で作成した。

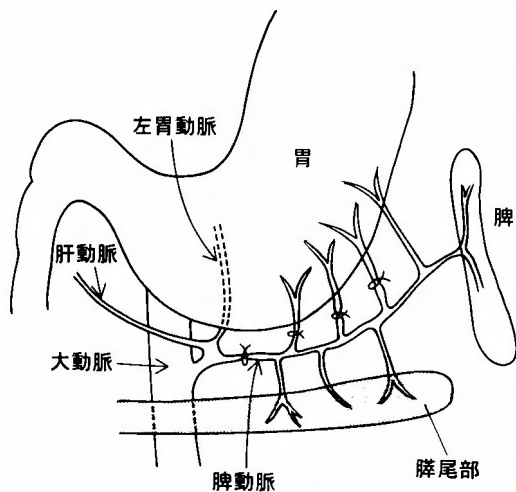


図1. 家兎膵尾部不完全血流障害モデル
脾動脈根部結紮及び、短胃動脈は1本のみ
残して他を全て結紮

(1) 膵尾部完全血流障害

膵尾部を栄養する血管を確認する為、脾動脈を根部で結紮、更に4～5本ある短胃動脈¹⁷⁾を全て結紮し手術翌日の膵尾部組織を検討したが、ほぼ完全に広範壊死に陥っていた。又このモデルでは術後5日目までに全例混濁した腹水を伴って死亡した。この為膵尾部は脾動脈及び短胃動脈からのみ栄養されている事が判明した。

(2) 膵尾部不完全血流障害 (図1)

脾動脈を根部で結紮し短胃動脈は1本のみ残して残りを全て結紮した。術後全身状態は良好であり10日目に再開腹した所、膵尾部はやや色調が悪く暗赤色を呈していたが組織学的には、ほぼ正常組織であった。この場合の膵尾部は短胃動脈よりの逆行性流入血により栄養されていた事になり、事実残った1本の短胃動脈を切断した所、胃方向からの血液の流出をみた。

VI 組織学的検索法

摘出した標本は10%ホルマリン液にて10日間固定後、HE染色下に膵の病理学的変化の有無とその程度について光顕にて検討した。

各種実験

I 膵管結紮実験

(1) 主膵管完全閉塞部位と血中膵酵素推移

54羽の家兎を主膵管結紮部位の違いにより4群に分

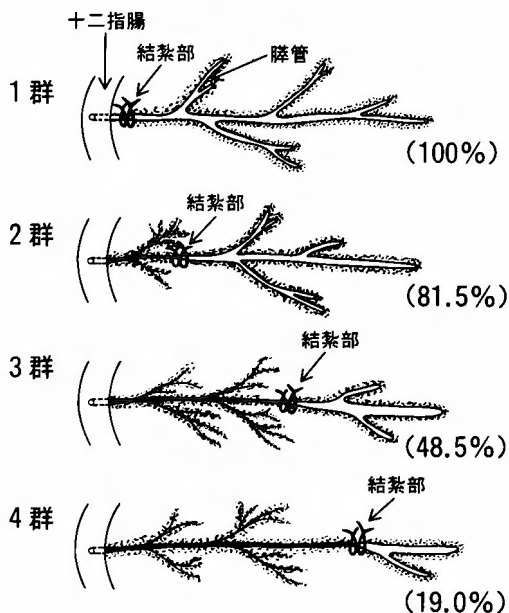


図2. 各群における主膵管完全結紮部位

()内は $\frac{\text{膵管結紮領域の膵重量}}{\text{全膵重量}} \times 100\%$

け、各々の群で術後10日間に亘り採血しアミラーゼ及びリパーゼを測定した。すなわち主膵管結紮部位は膵頭部から膵尾部へと順に変え、以下の通りとした。

1群——膵管十二指腸開口部 (n=14)

2群——1群より2cm 尾側 (n=16)

3群——2群より更に2cm 尾側で主膵管と門脈が交叉する部位 (n=14)

4群——膵尾部にて腹部大動脈の直上 (n=10)

尚5羽の家兎で各々の膵管結紮領域の全膵に対する重量%を測定したが、その平均値は1群—100%，2群—81.5%，3群—48.5%，4群—19.0%であった(図2)。

各群とも術後10日目に犠牲剖検をし、膵管結紮が施行されている事を確認したあと膵組織をとり出して、前述の方法による組織学的検索を行なった。尚2群の結紮部位で主膵管に糸針をかけるのみで結紮しないモデルを作成しこれを対照群とした。(n=3)

(2) 膵尾部主膵管完全閉塞兼血流障害と血中膵酵素推移

上記第4群の膵尾部主膵管完全閉塞に、前述した2種類の膵尾部血流障害をそれぞれ付加して以下の2群を作成し血中アミラーゼ及びリパーゼの推移を測定した。

5群——膵尾部主膵管完全結紮+膵尾部完全血流

障害 (n=6)

6 群——膵尾部主膵管完全結紮+膵尾部不完全血流障害 (n=6)

(3) 主膵管不完全閉塞と血中膵酵素推移

6 羽の家兎で膵管十二指腸開口部すなわち上記第 1 群における膵管閉塞部と同じ部位で主膵管不完全閉塞モデルを作成し、術後30日間に亘り血中膵酵素の推移を検討した。30日後膵管造影を施行し主膵管に狭窄が存在する事を確認した。尚狭窄が認められなかったものは本実験群から除外した。

II 膵液静注実験

血中におけるアミラーゼ及びリパーゼの代謝を調べる目的で、膵液を家兎に静注し、末梢血液中のアミラーゼ、リパーゼの動態及び胆汁中あるいは尿中への排泄を検討した。以下の(1)及び(2)の実験に使用した膵液は膵頭十二指腸切除症例の術後の膵管チューブから実験当日に採取したヒト純粋膵液を使用した。

(1) 急速膵液静注実験

3 羽の家兎に各々 2 ml/kg, 1 ml/kg, 0.5 ml/kg の、同一の前記ヒト膵液を約 1 分間かけて静注し、静注終了15分後より 4 時間に亘り反対側の耳より採血しアミラーゼ及びリパーゼの推移を追跡した。実験は覚醒下にて行なった。

(2) 持続的膵液静注実験

3 羽の家兎を覚醒下に各々固定台に固定し耳静脈より自動注入器を用い、それぞれ等速度で 4 時間に亘り同一の前記ヒト膵液を静注し、その間反対側の耳より

30分おきに採血しアミラーゼ及びリパーゼを測定した。膵液静注速度は 1.54 ml/時間, 1.48 ml/時間, 0.77 ml/時間 の 3 種類とした。尚単位体重当りの静注速度は順に 0.77 ml/時/kg, 0.57 ml/時/kg, 0.35 ml/時/kg, であった。

(3) 胆汁及び尿への膵酵素排泄

2 羽の家兎を用い静脈内投与膵酵素の胆汁及び尿への排泄動態を検索した。1 羽は胆汁排泄実験に、別の 1 羽は尿中排泄実験に使用した。いずれもネブタールによる全身麻酔下にて行ない、主膵管へ留置したチューブより採取した自家膵液 1 ml を耳静脈より約 1 分間かけて静注し、15分後より血液、尿、胆汁を各々採取しアミラーゼ及びリパーゼを測定した。尚胆汁は総胆管へ、尿は両側尿管へチューブを留置し30分間隔で採取した。

実験成績

I 膵管結紮実験

(1) 主膵管完全閉塞部位と血中膵酵素推移 (図 3, 4)

各群の膵管閉塞前の血中アミラーゼ値は、1 群 140 ± 50 U/dl, 2 群 199 ± 75 U/dl, 3 群 167 ± 74 U/dl, 4 群 184 ± 50 U/dl, 血中リパーゼ値は 1 群 1.1 ± 0.7 U/ml, 2 群 2.0 ± 0.6 U/ml, 3 群 1.6 ± 0.8 U/ml, 4 群 1.5 ± 0.4 U/ml であった。いずれの群もアミラーゼ、リパーゼとも翌日がピークの値となり、その後漸減する推移を示し膵管閉塞後 8 日目には全例正常値に復した。すなわちアミラーゼの翌日のピーク値は、

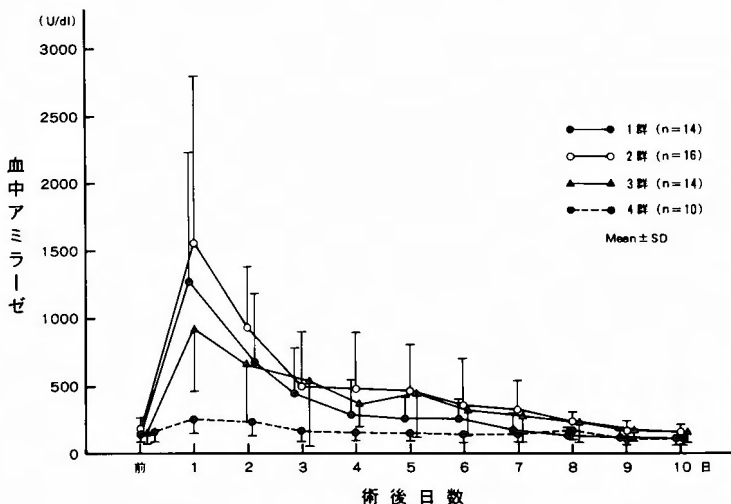


図3. 主膵管完全閉塞各群における血中アミラーゼの推移

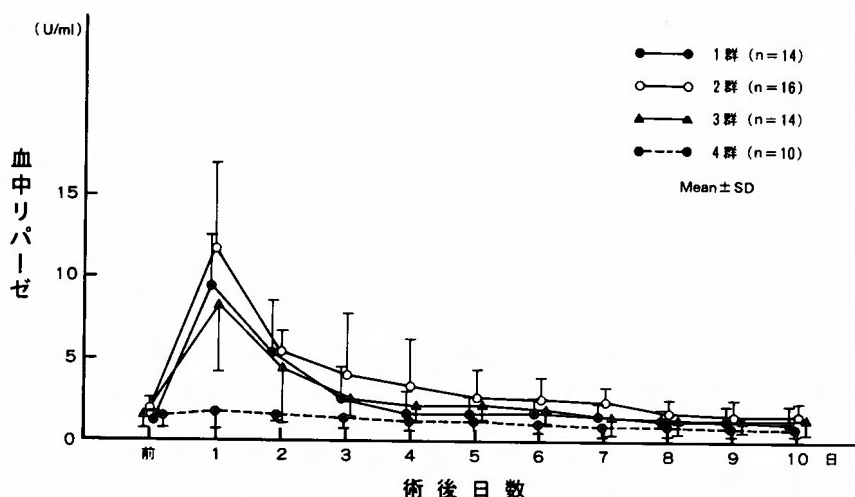


図4. 主尿管完全閉塞各群における血中リパーゼの推移

1群 1287 ± 933 U/dl, 2群 1566 ± 1211 U/dl, 3群 906 ± 457 U/dl, 4群 235 ± 75 U/dl, であり, リパーゼのそれは, 1群 9.4 ± 3.8 U/ml, 2群 11.9 ± 5.1 U/ml, 3群 8.1 ± 3.7 U/ml, 4群 1.8 ± 0.4 U/ml であった. 以上のようにアミラーゼ, リパーゼともに翌日の平均値は2群が最も高い傾向を示したが, 1群および3群との間に有意差はなかった. 一方4群の翌日値は他群に比して有意に低値であった.

その後の血中アミラーゼの推移をみると, まず1群では2日目 697 ± 506 U/dl, 3日目 417 ± 350 U/dl, 4日目 289 ± 253 U/dl, 5日目 246 ± 150 U/dl, 6日目 265 ± 150 U/dl, 7日目 180 ± 118 U/dl, 8日目 128 ± 33 U/dl, 9日目 113 ± 33 U/dl, 10日目 114 ± 20 U/dl であった. 次に2群では2日目 924 ± 452 U/dl, 3日目 500 ± 396 U/dl, 4日目 493 ± 416 U/dl, 5日目 435 ± 354 U/dl, 6日目 373 ± 347 U/dl, 7日目 315 ± 200 U/dl, 8日目 222 ± 69 U/dl, 9日目 197 ± 58 U/dl, 10日目 164 ± 58 U/dl であった. また3群では2日目 689 ± 477 U/dl, 3日目 533 ± 487 U/dl, 4日目 394 ± 189 U/dl, 5日目 450 ± 342 U/dl, 6日目 307 ± 199 U/dl, 7日目 288 ± 214 U/dl, 8日目 223 ± 128 U/dl, 9日目 183 ± 23 U/dl, 10日目 157 ± 38 U/dl であり, そして4群では2日目 225 ± 72 U/dl, 3日目 189 ± 61 U/dl, 4日目 170 ± 60 U/dl, 5日目 160 ± 39 U/dl, 6日目 154 ± 34 U/dl, 7日目 165 ± 39 U/dl, 8日目 176 ± 54 U/dl, 9日目 146 ± 17 U/dl, 10日目 147 ± 24 U/dl であった.

血中リパーゼの各群推移をみると, 1群では2日目

5.1 ± 3.6 U/ml, 3日目 2.6 ± 2.3 U/ml, 4日目 1.8 ± 1.4 U/ml, 5日目 1.7 ± 1.1 U/ml, 6日目 1.8 ± 1.3 U/ml, 7日目 1.6 ± 0.7 U/ml, 8日目 1.3 ± 0.7 U/ml, 9日目 1.5 ± 0.8 U/ml, 10日目 1.4 ± 1.0 U/ml, であり, 2群では2日目 5.5 ± 1.2 U/ml, 3日目 4.0 ± 3.8 U/ml, 4日目 3.4 ± 3.0 U/ml, 5日目 2.8 ± 1.7 U/ml, 6日目 2.7 ± 1.4 U/ml, 7日目 2.4 ± 1.1 U/ml, 8日目 1.9 ± 0.9 U/ml, 9日目 1.7 ± 1.0 U/ml, 10日目 1.7 ± 0.7 U/ml であり, 3群では2日目 4.5 ± 3.4 U/ml, 3日目 2.6 ± 1.0 U/mg, 4日目 2.1 ± 0.9 U/ml, 5日目 2.2 ± 0.7 U/ml, 6日目 2.0 ± 0.9 U/ml, 7日目 1.6 ± 1.0 U/ml, 8日目 1.6 ± 0.6 U/ml, 9日目 1.4 ± 0.4 U/ml, 10日目 1.5 ± 0.5 U/ml, 最後に4群では2日目 1.6 ± 0.3 U/ml, 3日目 1.3 ± 0.3 U/ml, 4日目 1.1 ± 0.3 U/ml, 5日目 1.3 ± 0.3 U/ml, 6日目 1.1 ± 0.4 U/ml, 7日目 1.1 ± 0.4 U/ml, 8日目 1.1 ± 0.4 U/ml, 9日目 1.1 ± 0.3 U/ml, 10日目 1.1 ± 0.3 U/ml であった.

以上のように主尿管を完全に閉塞してのち, ひにち単位で採血した場合血中尿酸素上昇が期待できる限界点は, 尾側尿管重量が全尿管に対し約48%以下, 19%以上の部位であり, そして尾側尿管重量の割合が48% (約1/2) 以上頭側では主尿管閉塞部位を変えても, 翌日以降の血中尿酸素の推移に有意差は示されなかった.

いずれの群においても, 閉塞10日目の尾側尿管は, 尿管の拡張著明で組織学的に著明な線維組織の増殖, 尿管の拡張がみられ腺房細胞は殆んど消失していた(図5).

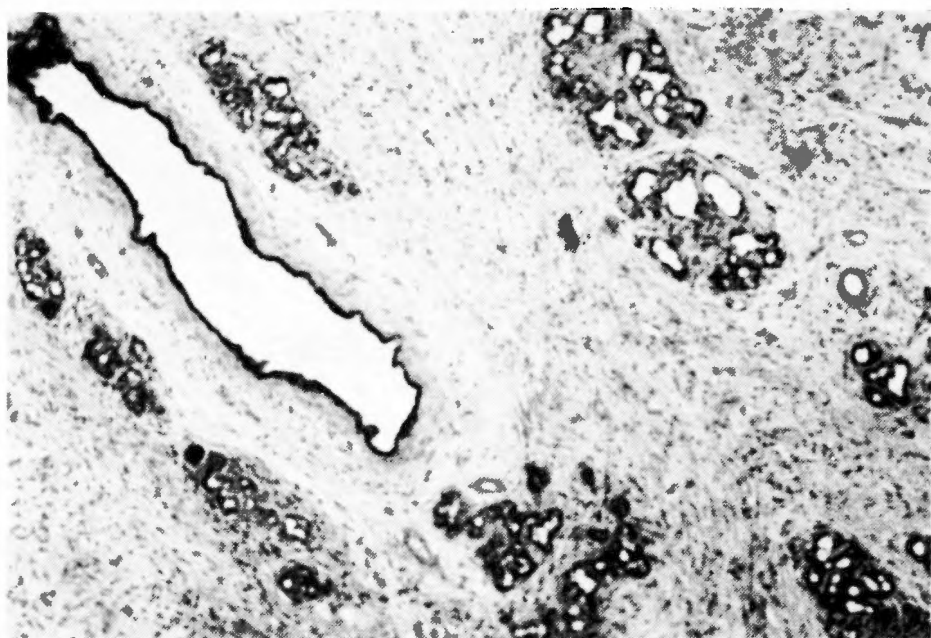


図5. 主膵管完全閉塞10日目の尾側膵組織

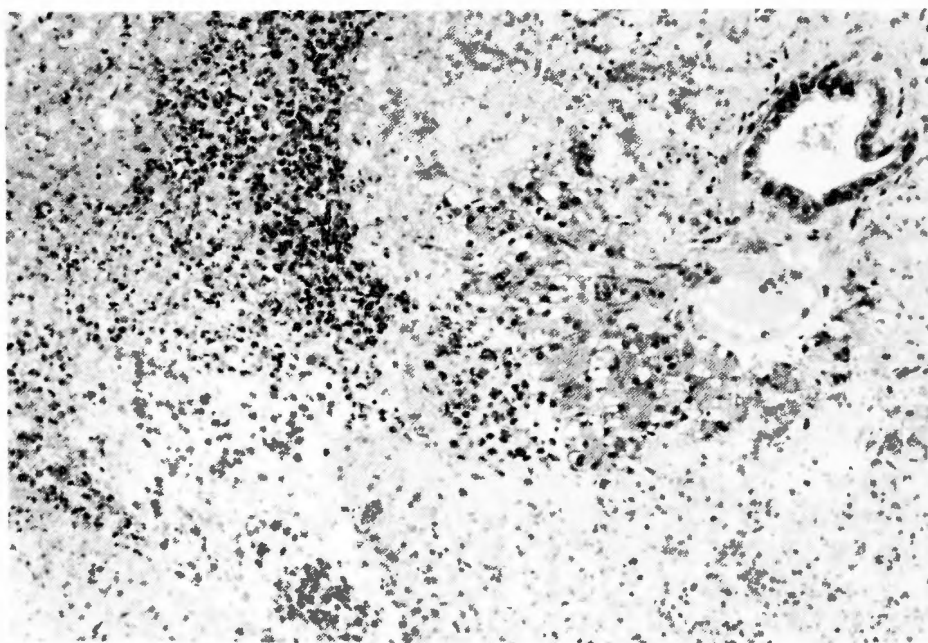


図6. 膵尾部主膵管完全閉塞＋膵尾部完全血流障害モデルにおける翌日の膵尾部組織

尚対照群においては血中膵酵素の上昇は全くみられず、従って手術操作等による影響は除外できた。

(2) 膵尾部主膵管完全閉塞兼血流障害と血中膵酵素推移

5群では、いずれも術後5日目までに死亡した。その間6羽全体で計13回の採血が可能であったが、血中

アミラーゼ、リパーゼは殆んど変動を示さなかった。別の家兎を用い組織検索実験を行なったが、このモデルにおける手術翌日の膵尾部組織は腺房細胞の広範壊死及び著明な炎症細胞の浸潤がみられた(図6)。

6群では術後全身状態は良好であり、10日間採血可能であった。術前の血中アミラーゼ値は 153 ± 38

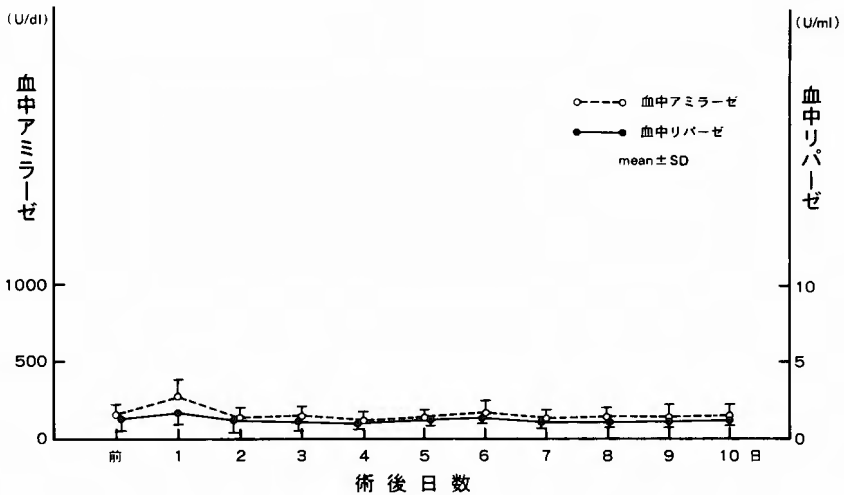


図7. 膵尾部主膵管完全閉塞 + 膵尾部不完全血流障害群における血中膵酵素推移 (n=6)

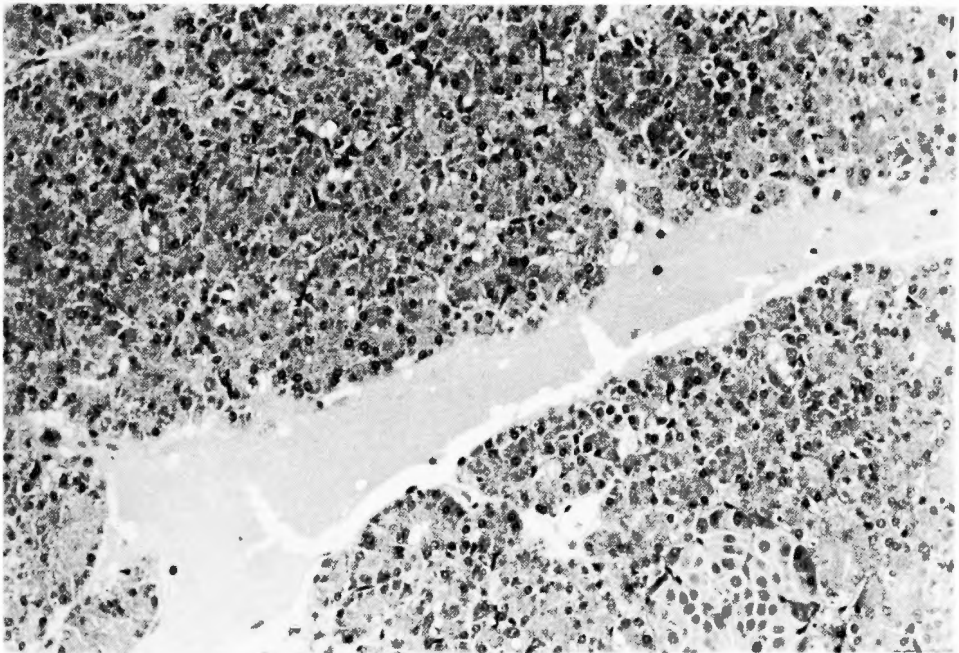


図8. 膵尾部主膵管完全閉塞 + 膵尾部不完全血流障害モデルにおける翌日の膵尾部組織組織間隙に血漿成分の漏出がみられる

U/dl, リパーゼ値は 1.2 ± 0.4 U/ml であった。手術翌日の血中アミラーゼ値は 263 ± 93 U/dl, リパーゼ値は 1.7 ± 0.6 U/ml と, わずかに上昇傾向がみられた。その後の血中アミラーゼの推移は, 2日目 128 ± 36 U/dl, 3日目 146 ± 43 U/dl, 4日目 113 ± 35 U/dl,

5日目 143 ± 33 U/dl, 6日目 178 ± 53 U/dl, 7日目 123 ± 46 U/dl, 8日目 138 ± 35 U/dl, 9日目 145 ± 48 U/dl, 10日目 155 ± 36 U/dl であり, 血中リパーゼの推移は, 2日目 1.3 ± 0.9 U/ml, 3日目 1.2 ± 0.6 U/ml, 4日目 1.1 ± 0.2 U/ml, 5日目 $1.2 \pm$

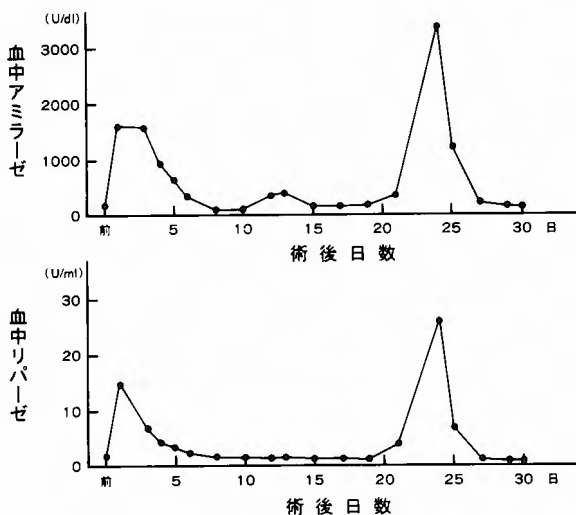


図9. 反復血中膵酵素上昇を示した膵頭部主膵管不完全閉塞例

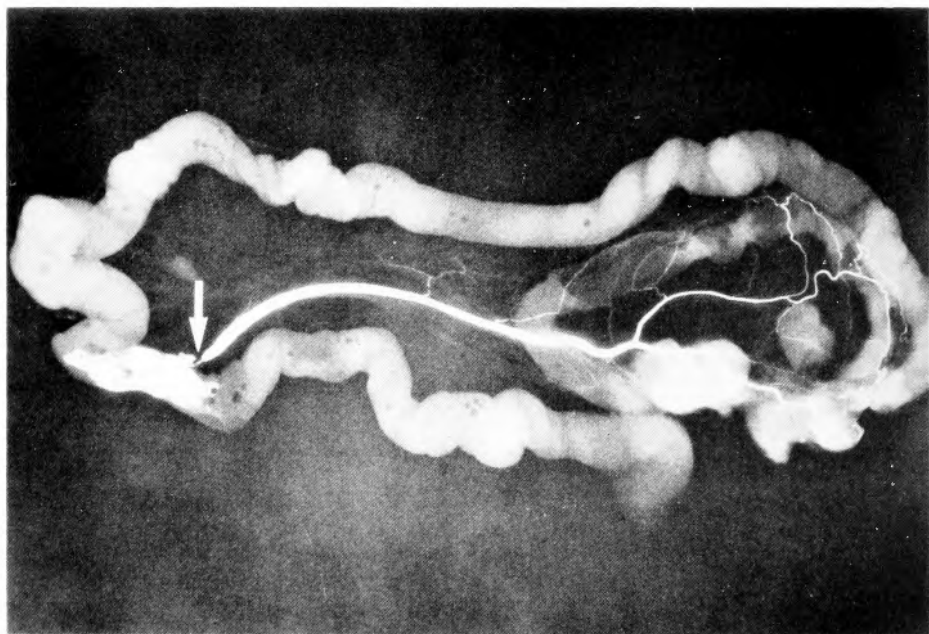


図10. 膵頭部主膵管不完全閉塞モデル術後30日目の膵管造影
膵管十二指腸開口部における主膵管狭窄(→)と尾側膵管の拡張がみられる

0.1 U/ml, 6日目 1.3 ± 0.1 U/ml, 7日目 1.2 ± 0.2 U/ml, 8日目 1.1 ± 0.1 U/ml, 9日目 1.1 ± 0.1 U/ml, 10日目 1.2 ± 0.1 U/ml であった. すなわち血中アミラーゼ, リパーゼとも手術翌日にわずかに上昇傾向を示すが, その後は, ほぼ正常域を維持した(図7). 組織学的検索のために別の家兎に同様の操作を加え手術翌日の膵尾部組織を採取検討したが, 軽度の炎症細胞浸潤を伴う浮腫性変化に加えて組織間隙に血漿成分の漏出がみられた. しかしながら出血性壊死性変化はみられなかった(図8).

(3) 主膵管不完全閉塞と血中膵酵素推移

血中アミラーゼ, リパーゼは6羽とも手術翌日がピーク値となり以後漸減する推移を示し, 約8日目には, ほぼ術前値に回復した. 翌日のピーク値はアミラーゼ 1423 ± 835 U/dl, リパーゼ 8.9 ± 4.3 U/ml であった. これら翌日のピーク値も, その後の推移においても第1群の主膵管完全閉塞群との間に有意差は認められなかった. 8日目以後は術後30日目まで, ほぼ正常域を維持したが, 6羽中1羽のみ術後約3週間後に再び著明な上昇を示し, その上昇は約6日間持続した. この時のピーク値はアミラーゼ 3156 U/dl, リパーゼ 26 U/ml であった(図9). 術後30日目に犠牲剖検をし, 膵管造影にて膵管十二指腸開口部膵管狭窄及び尾側膵

管の拡張を確めた(図10). 又組織学的検索では線維組織の中等度の増殖がみられたが, 腺房細胞はかなり残存していた(図11).

II 膵液静注実験

(1) 急速膵液静注実験

いずれの注入量においても血中アミラーゼ, リパーゼともに静注15分後をピークに, はじめは急速に, その後は比較的ゆるやかに下降する下降曲線を示した(図12, 13). 静注15分後の血中アミラーゼ, リパーゼの値から各々前値を引いた値を100とし, 以後この過剰アミラーゼ, リパーゼの量を百分比で表わし, 片対数グラフに消失曲線を描き血中半減期を求めたところ, アミラーゼは65~130分(平均93分), リパーゼは17~32分(平均22分)であった(図14). 前述した静注15分後のピーク値は, 各々膵液 2 ml/kg 投与で, アミラーゼ 4150 U/dl, リパーゼ 59.6 U/ml, 1 ml/kg 投与で, アミラーゼ 2500 U/dl, リパーゼ 35 U/ml, 0.5 ml/kg 投与で, アミラーゼ 1550 U/dl, リパーゼ 26 U/ml であった. この様に静注15分後の値は投与膵液量の多寡をかなりよく反映していたが, その後この差は急速に縮小していった. 4時間における血中消失率でみると表1のごとくアミラーゼは59~63%, リパーゼは93~97%であり, これらは投与膵液量と関係なく殆んど一

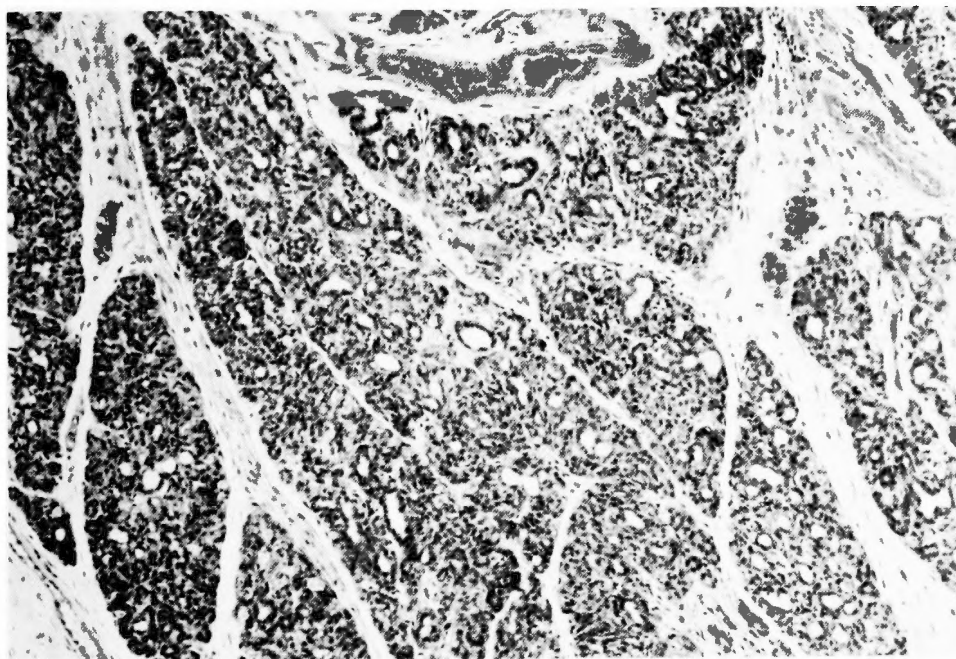


図11. 膵頭部主膵管不完全閉塞モデル術後の30日目の膵組織

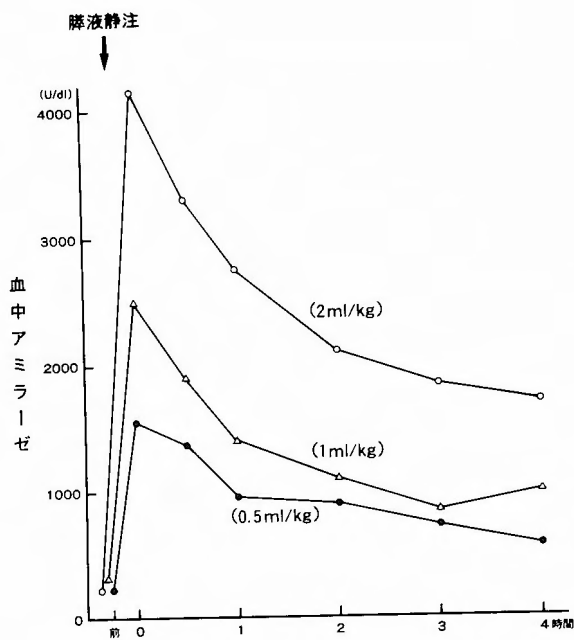


図12. 膵液各量急速静注後の血中アミラーゼの推移

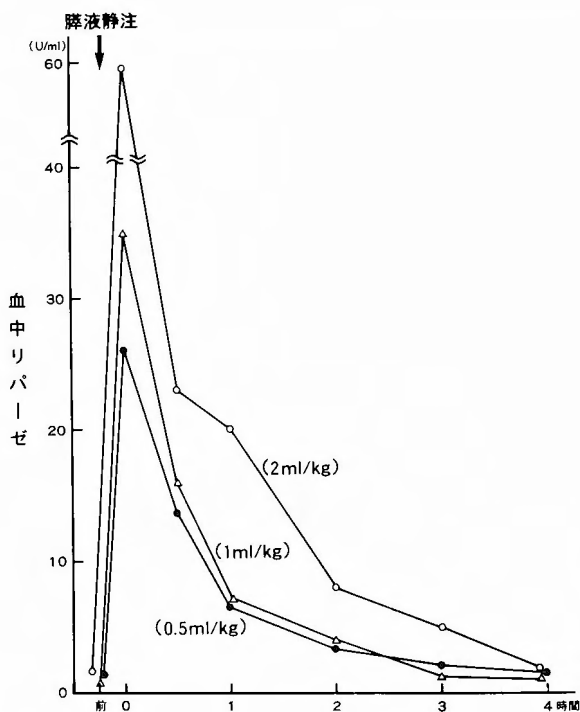


図13. 膵液各量急速静注後の血中リパーゼの推移

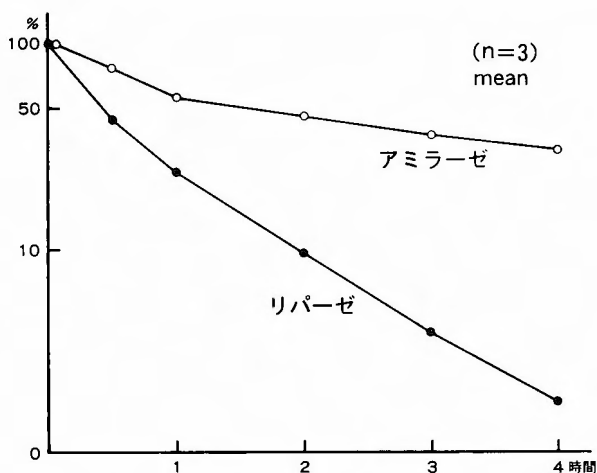


図14. 膵液急速静注後の血中膵酵素消失曲線

定であった。この事は、すなわち血漿 100 ml あたりの血中消失量でみると、投与量が多い程（血中濃度が高い程）、消失量が多い事を意味している。その結果、各種膵液静注15分後にみられた血中濃度差が、以後時間経過と共に急速に狭まっていく事がわかった。

(2) 持続的膵液静注実験（図15, 16）

いずれも静注開始30分後からアミラーゼ、リパーゼとも上昇するが、その後直線的な上昇とはならず、上昇速度はかなり低下し、持続的に等速度で膵液を静注しているにもかかわらず、時には一時的に血中濃度は下降する場合もみられ生体内で急激な degradation 機構が働いている事を思わせた。

(3) 胆汁及び尿への膵酵素排泄

(a) 胆汁への膵酵素排泄（図17）

30分毎の胆汁排泄量は 2.7~3.4 ml と比較的安定していた。自家膵液静注前の胆汁中のアミラーゼ濃度は 35 U/dl、リパーゼ濃度は 0.1 U/ml で、各々血中の約30%と8%の濃度であった。

膵液 1 ml 静注後血中のアミラーゼ、リパーゼは著明に上昇し、その後急速に低下したが、その間胆汁中のアミラーゼ、リパーゼの上昇は、ごくわずかであった。すなわち膵液静注15分後より2時間の間に血中から消失した量を100として、その間に胆汁中に排泄されたアミラーゼ、リパーゼの割合を算出すると、それぞれ1.6%、1.2%であった。以上より家兎においては胆汁中のアミラーゼ、リパーゼは血中の濃度調節に殆

表 1：膵液各量静注後 4 時間における膵酵素消失率

	静注膵液量 (家兎体重)	静注15分後の血中酵素量 (U/100ml) (a)	4時間の間に血中から消失した 酵素量 (U/100ml) (b)	消失率 ($\frac{b}{a} \times 100\%$)
アミラーゼ	2 ml/kg (2.2 kg)	4150	2450	59%
	1 ml/kg (2.2 kg)	2500	1500	60%
	0.5 ml/kg (2.0 kg)	1550	970	63%
リパーゼ	2 ml/kg (2.2 kg)	5960	5760	97%
	1 ml/kg (2.2 kg)	3500	3380	97%
	0.5 ml/kg (2.0 kg)	2600	2420	93%

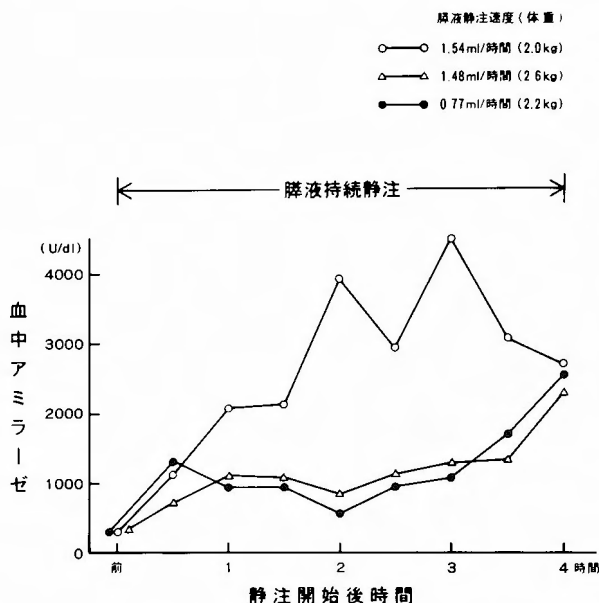


図15. 膵液各量持続的静注時の血中アミラーゼの推移

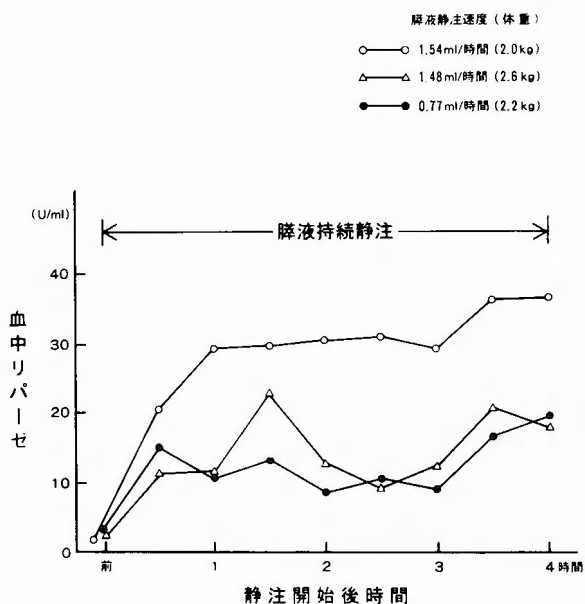


図16. 膵液各量持続的静注時の血中リパーゼの推移

んど関与していない事がわかった。

(b) 尿への膵酵素排泄 (図18)

自家膵液 1 ml 静注後血中アミラーゼ、リパーゼは著明に上昇し、その後急速に低下した。30分毎の尿量は 4~17 ml とかなり変化がみられ、それに応じて尿

中のアミラーゼ、リパーゼ濃度のばらつきも大きかったが、尿中への各々の排泄量でみるとかなり安定しており、膵液静注後、はじめの30分間の尿中排泄量が、アミラーゼ、リパーゼとも最も多く、以後3時間に亘り前値以上の排泄量を維持した。静注15分後より3時

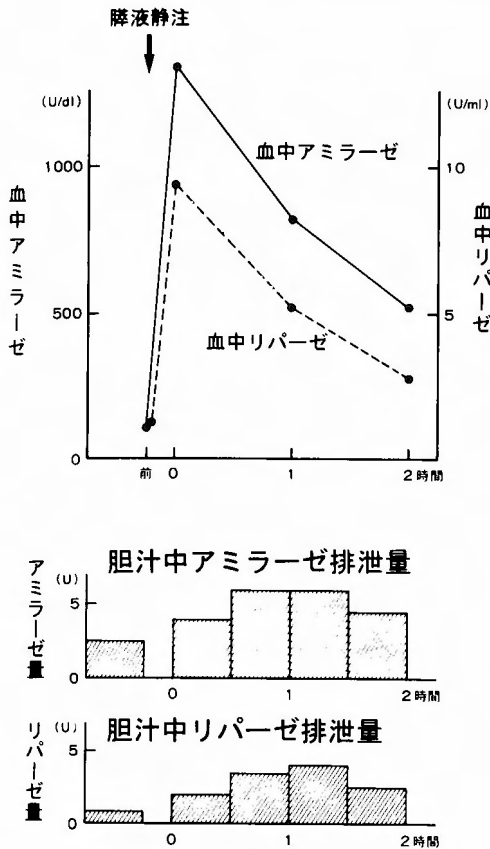


図17. 静注膵酵素の血中および胆汁中への移行 (家兎 No. 76)

間の間に血中から消失した量と尿中に排泄された量を比較すると、アミラーゼは37%、リパーゼは21%が尿中に排泄された事になる。

考 察

膵癌における高アミラーゼ血症又は高アミラーゼ尿症に関しては、Ross ら⁷¹⁾、Budd ら¹¹⁾、Gambill ら^{29,30)}の指摘があり、本邦でも早川ら³⁶⁾、鈴木ら⁷⁷⁾の報告があるが、その診断的意義は少ないとされている^{43,75)}。かかる膵癌における血中あるいは尿中のアミラーゼ上昇は、癌が膵管を閉塞した結果おきる膵管内圧の上昇、癌による実質の破壊、合併する肺炎などによるとされるが、大部分は膵液のうっ滞した尾側膵からの逸脱によるとと思われる³⁶⁾。この様な癌による主膵管閉塞に合併する尾側膵の病態を、小島ら⁴⁵⁾、井上⁴²⁾は腫瘍随伴性肺炎とよんでいる。

癌の占拠部位別の検討では、早川ら³⁶⁾は膵頭部癌で

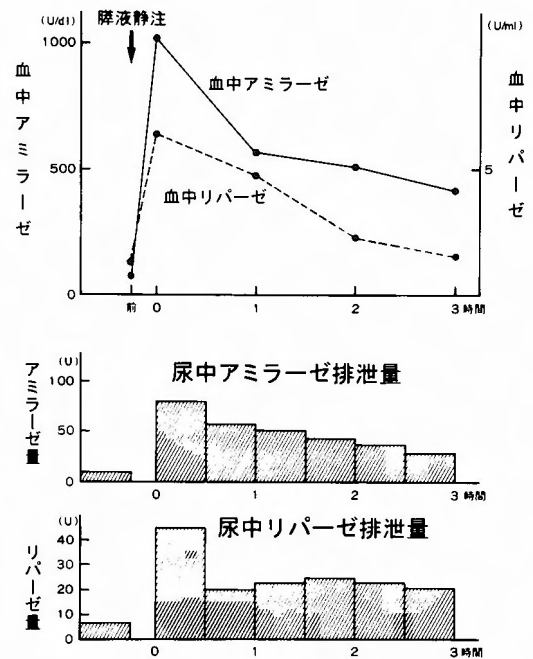


図18. 静注膵酵素の血中および尿中への移行 (家兎 No. 79)

39%、膵体尾部癌で20%に高アミラーゼ血症がみられたと報告し、安部ら¹⁾の検索でも膵頭部癌で57.7%、膵体尾部癌で24%に血中及び尿中のアミラーゼ上昇がみられている。門前ら⁵³⁾、藤井ら²⁵⁾も膵体尾部癌に比べて膵頭部癌に血中アミラーゼ上昇がみられる頻度が多いと述べている。この様に文献上では膵体尾部癌に比べ膵頭部癌に高アミラーゼ血症又は高アミラーゼ尿症がみられる頻度が多いとする報告が目につく。

一方癌により主膵管が閉塞した場合、尾側膵から膵酵素が逸脱するためには、尾側膵の外分泌機能がある程度まで温存されている事が必要である。Wang ら⁹¹⁾は兎で主膵管結紮を行ない、術後14日目にはアミラーゼの分泌が完全に停止し、組織学的にも術後11日目には尾側膵の間質結合組織の増殖著明で、腺房細胞は全く消失したと報告している。他にも実験的に主膵管結紮を行なえば速やかに尾側膵の外分泌が荒廃されるとする知見は多い^{8,15,31,44,92,95,97)}。臨床例においても井上⁴²⁾は膵癌における腫瘍随伴性肺炎の組織学的に最も特徴的なものは膵線維症であると述べ、鈴木⁷⁸⁾は、この病態を膵硬変と呼び、癌の直接的間接的影響すなわち癌自身の圧迫と膵管圧迫、膵液うっ滞によるものとした。小川ら⁵⁹⁾も膵頭部癌切除後の残存膵の外分泌機能

の低下を報告している。この様に膵癌、特に進行膵癌においては長期間の膵管閉塞、膵液うっ滞により尾側膵の外分泌機能はかなり低下しているものと思われる。Rossら⁷⁰⁾、Gambillら^{29,30)}、Buddら¹¹⁾によれば膵癌の比較的早期では、高アマラーゼ血症の頻度が高かったが、これは尾側膵の外分泌機能が維持されていたものと考えられる。安部ら¹⁾は入院時高アマラーゼ血症がみられたが、手術前には正常範囲に低下した比較的早期の膵癌で、残存膵の外分泌組織の荒廃が著明であった症例を報告し、血中アマラーゼ上昇は尾側膵の外分泌組織の残存の程度にも関係していると述べている。Takahashiら⁸⁵⁾の、ハムスターの膵発癌実験によれば、早期には血中及び尿中のアマラーゼが増加したが、末期には減少した。小出⁴⁸⁾は、イスを使い著者と同じ様に主膵管結紮部位の違いによる血中アマラーゼの推移を検討し、膵頭部結紮群が最も高い値を示したと述べ、この事を臨床例における膵頭部癌症例に高アマラーゼ血症が多い事と結びつけている。しかし臨床対象例における進行度の違いには言及していない。この様に文献上は膵体尾部癌に比べ膵頭部癌に高アマラーゼ血症が高頻度にみられるとする報告が多いが、この事が膵癌の占拠部位の違い、すなわち主膵管閉塞部位の違いを表わしているか否かは、尚結論がでていない。総胆管や十二指腸への圧迫による症状や臨床所見の現われやすい膵頭部癌に比べ膵体尾部癌は症状や所見に乏しく発見が遅れ、その分だけアマラーゼ測定の時期も遅れる場合が多いからである。

昨今、比較的早期の膵癌が診断される様になり、その中で高アマラーゼ血症又は高アマラーゼ尿症を呈する例が目立っている^{1,5,41,52,79,81,83,90)}。しかしながら、その例数はまだ少なく、またヒトにおいては膵頭部で主膵管が閉塞しても副膵管が“safty valve”の役割を果たす場合もある³⁷⁾。一方鈴木ら⁷⁶⁾の2cm以下小膵癌シリーズでの血中アマラーゼ上昇率は、それほど高くない。この様に主膵管閉塞部位の違いによる血中膵酵素の変化の検討は、尚十分とはいえない。

今回使用した家兎は副膵管を持たず主膵管のみで全膵の膵液が十二指腸へドレナージされる為、主膵管結紮部位を変える事により比較的容易に随伴性膵炎の範囲を変える事ができる。膵管閉塞部位より尾側膵からの逸脱により、血中アマラーゼ及びリパーゼが上昇するとすれば、結紮部位を次第に膵尾部へと、ずらしていく事により遂には血中膵酵素が上昇しなくなる事が予想される。主膵管結紮後、ひにち単位で血中膵酵素

値を追跡した本実験では、結紮された尾側膵重量が全膵の約20%にとどまる場合には、血中膵酵素の上昇は惹起されなかった。そこで、この尾側20%の膵組織に対して、上記主膵管結紮に更に種々の程度の血流障害を加えてみた。

膵管結紮のみでは急性膵炎が発生しない事は、よく知られた事実であるが、イスで膵管結紮に膵血流障害を付加させて急性膵炎が発症したとする Popperら^{62,63)}の指摘以来、膵の血流障害が急性膵炎の初発因子の1つとして重要であるとの報告は数多い^{12,32,64,65,79,89)}。本実験で、まずこの尾側膵20%の領域に膵液うっ滞と不完全血流障害を同時に作成したところ、翌日の膵組織間隙には血漿成分の漏出が顕著にみられた。この事は血管壁の透過性亢進を示すものと考えられるが、この所見は膵管結紮単独では殆んどみられないものであり、やはり膵液うっ滞及び膵血流障害が急性膵炎発症に、関与している可能性を示唆している。この時の血中アマラーゼ、リパーゼの推移は、軽度の上昇を示すものもあったが全体としては有意の変動は示されなかった。更に同様、この膵尾部主膵管結紮に、完全血流障害を付加させてみたが、やはり翌日よりの血中アマラーゼ、リパーゼは殆んど上昇しなかった。これらの事実は、例えば臨床例において早期の膵尾部癌などによる膵尾部主膵管閉塞および、それによる激的な随伴性膵炎などが発生しても、その変化が全膵からみて膵尾部1/5程の領域に局限する限りにおいては、末梢血液中のアマラーゼ、リパーゼ値に反映される可能性が少ないということでもある。

膵の病変がさらに広範囲になれば、当然血中膵酵素は上昇する。事実本実験でも、主膵管結紮のみによっても、その結紮膵領域が広域に及ぶ場合には血中アマラーゼ、リパーゼともに上昇をみた。しかしながら膵管結紮領域が膵全体の約50%以上になれば、それ以上膵管結紮領域を増加させても、翌日以降の上昇した血中アマラーゼ、リパーゼの推移に有意差はみられなかった。すなわち膵管閉塞部位が、より頭側であればある程血中膵酵素上昇値や酵素上昇日数がより高度であるという結果は示されなかった。主膵管閉塞による随伴性膵炎の範囲が増大すればする程、それより逸脱する膵酵素量も当然増大してくるものと思われる。にもかかわらず、この範囲を、ある一定以上に増大しても、それより逸脱する酵素量の多寡がそのまま翌日以後の末梢血中の膵酵素の推移に反映される事はなかったのである。この事実より血中膵酵素値を左右する因子と

して酵素産生逸脱面からのみならず、血中での degradation の面からの考察もまた必須である事が喚起された。

さて主膵管の不完全閉塞の場合は、完全閉塞の場合より長期間に亘り膵腺房細胞が残存する事が予想される。因みに膵癌では病巣による主膵管圧迫が徐々に発来してくるものと思われるが、この主膵管閉塞過程において、高アマラーゼ血症が長く遷延する例とか、高アマラーゼ血症が間歇的に反復する例とかが報告されている^{1,52)}。ところが今回著者が作成した主膵管不完全閉塞モデルでは、前記主膵管完全閉塞モデルの場合と、ほぼ同じような血中膵酵素推移を示すものが殆んどであった。この主膵管不完全閉塞モデルにおける主膵管狭窄の程度を数的に表現する事は困難であったが、家兎においては少なくともある程度以上の狭窄下では、もはや完全閉塞の場合と血中膵酵素の推移に関しては大きな差はないようにみえた。この説明として種々の機序が想定できるが、そのひとつとして前述した血中における膵酵素の degradation 側からの考究も導入しないわけにはいかない。尚6羽の不完全閉塞モデルの中で1羽において、一旦下降した血中膵酵素が術後3週間目に再び上昇した事は、完全閉塞群では認められない現象として注目された。臨床例における主膵管不完全閉塞の状態にある膵癌の場合、高膵酵素血症をくり返す可能性は否定できないと思われる。

以上の結果をふまえ、血中膵酵素の degradation をめぐる考察を試みたい。一般にアマラーゼ、リパーゼの血中半減期は、同じ血漿蛋白質であるアルブミンなどと比べるとかなり短いとされている^{14,82)}。Duanら²⁰⁾は、ヒヒを用いた実験でアマラーゼの血中半減期は83分と算出し、Ryanら⁷⁰⁾は、ブタの膵アマラーゼを使った実験で3時間と述べ、中川⁵⁸⁾は、ラットを使い膵アマラーゼの血中半減期は25分と報告している。又 Appert ら³⁾のイヌの実験では、アマラーゼ、リパーゼとも血中半減期は1～4時間であった。今回の著者の実験で、家兎におけるアマラーゼ、リパーゼの血中半減期は各々93分と22分であった。膵液静注15分後より4時間の間の血中からの消失率はアマラーゼ59～63%、リパーゼ93～97%であり、これらは投与膵液量の差による変動が殆んどなく、ほぼ一定に保たれていたのが印象的であった。Yacoub ら⁹⁴⁾も、イヌの実験でアマラーゼ、リパーゼの血中半減期は各々約3時間、約 $2\frac{1}{2}$ ～ $3\frac{1}{4}$ 時間で、これらは投与酵素量を変えても一定であったと述べている。この様に生体におけるアミ

ラーゼ、リパーゼの血中から消失する速度は相当速いが、この血中からの消失曲線は最初の急速な減少を示す拡散相又は分布相と第2の比較的ゆるやかに下降する代謝相からなるとされている^{22,47,66)}。いずれにしても、本実験では投与膵液量を加えても、4時間における血中消失率に著差はなかった。この事は血中への酵素流入量が増し、血中濃度が上れば、それとともに単位時間の血中からの酵素消失量が増加する事を意味しており、この為血中へ急速に大量の酵素が流入すれば、その直後は流入酵素量のある程度反映した血中濃度を示すが時間の経過と共に急速にその差は縮小していくものと思われる。Yacoub ら⁹⁴⁾も、イヌの実験で膵液静注15分後の血中アマラーゼ量は、すでに投与量の50%以下であったと述べ、静注直後から急激な degradation が働いていると推測し、更にこの15分後の血中濃度は投与酵素量と殆んど相関関係を示さなかったと喝破している。

一方持続的に膵液を静注し血中膵酵素を検討した研究報告はあまりみられない。Appert ら³⁾は、イヌで膵液を15分毎にくり返し5時間に亘り静注し、その間の血中アマラーゼ、リパーゼの推移を観察しているが、アマラーゼ、リパーゼともその上昇は一時的に停止又は逆に下降する場合もあった。今回の持続的膵液静注実験においても、等速度で膵液を静注しているにもかかわらず、血中アマラーゼ、リパーゼとも、その上昇カーブは急速に鈍化し、一過性の下降すら散見され、生体内で猛烈な degradation 機構が作用している事をうかがわせ、全体としてあたかも生体側が、血中アマラーゼ、リパーゼの上昇に抵抗しているかの如くであった。

血中アマラーゼの値に関して生体側が関与している可能性を指摘する報告もみられる。例えば頭部外傷や一般外傷後に血中アマラーゼが変動するとの論文がみられる。Howard ら⁴⁰⁾は、外傷例における血中アマラーゼの変動を生体側の反応に求めている。又 Challis ら¹⁶⁾は、ACTH 注射に伴う高アマラーゼ血症を報告し、血中アマラーゼが中枢性又は内分泌性に制御されている可能性に言及している。膵、唾液腺以外の手術後の高アマラーゼ血症の発生も報告されている^{80,96)}。

家兎に膵管結紮を行なった場合、どの様な速度で膵酵素が血中へ逸脱していくかは不明であるが、その短い血中半減期にもかかわらず、術後数日間の血中膵酵素上昇が続く事からみて、少なくとも短時間の間に急速に逸脱してしまうとは考え難く、ある程度の日数を

かけて逸脱しているものと思われる。その間に生体側の活発な degradation 機構の作用をうけ、その為に必ずしも膵からの逸脱量の差が翌日以降の血中膵酵素の推移に反映されなかったものと思われる。一方膵管不完全閉塞の場合は、完全閉塞の場合と違い膵外分泌組織が長期間温存されている。しかしながら今回家兎を対象に著者が観察した限り、不完全閉塞群において高膵酵素血症が、より長く遷延化する事はなかった。この理由は明らかではないが、血中膵酵素上昇に対する生体側の反応が関与している可能性も否定できないと思われる。

又果して血中膵酵素は、どこで不活性化あるいは代謝されるのかについても不明な点が多い。一般的に血中酵素は尿中へは排泄されない⁴⁷⁾。その中でアミラーゼは例外的に尿中へ排泄される酵素とされている。Duan ら²⁰⁾ は、アミラーゼの腎クリアランスがヒトと近いヒヒを使った実験で、尿中への排泄量は投与量の約1/4にすぎず、腎外性の消失機構を重視している。中島ら⁵⁷⁾ も、イヌで腎摘出と対照群とで膵液静注後の血中アミラーゼ停滞率に有意の差を認めず、大部分は腎外性の消失であろうと述べている。この腎外性の消失機構として、Hitt ら^{35,38)} は、アミラーゼが赤血球に吸着されると述べ、その際網内系が関与している可能性を指摘している。又血中にアミラーゼインヒビターが存在するとの報告もみられる^{13,19,39,54,86,87,88)}

リパーゼの代謝に関する知見は少ないが、Eto ら²³⁾ の実験犬では血中リパーゼ濃度を上昇させても尿中への排泄量は殆んど増加しなかった。Ambromovage ら⁴⁾ は、ヒト尿中にリパーゼ活性を認めない事が多く、活性を認める場合でも膵の病態を殆んど反映しないと述べている。今回の家兎の実験では、血中から消失したアミラーゼ、リパーゼの中で、尿中へは各々37%、21%が排泄された。

血中アミラーゼに対する肝の役割も不明な点が多い。肝疾患の場合血中アミラーゼは減少するとの報告^{34,68)} がみられる一方、逆に、Cummins ら¹⁸⁾ によれば、膵疾患の合併のない症例でウイルス性肝炎の22%、肝硬変症の21%に血中アミラーゼの上昇がみられた。他にも肝疾患の場合に血中アミラーゼが上昇するとの指摘がみられる^{33,49,50,93)}。動物では、肝でアミラーゼが合成されるとする報告^{9,51,55,56)} と逆に血中アミラーゼは肝にとりこまれるとの報告³⁵⁾ もあり結論はでない。ヒトにおいては肝でのアミラーゼ合成はないとされている^{28,48)}。肝の重要な機能のひとつに、胆汁

排泄がある。従来は胆汁中に存在する膵酵素は、膵管からの逆流によるとされていた^{7,73)}。しかしながら血中からのアミラーゼ消失機構のひとつとして、胆汁中への膵酵素排泄を指摘する報告がみられる。

Donaldson ら²¹⁾ は、ヒトにおいて胆汁中に血清中と同じ濃度のアミラーゼ活性を認め、これは膵管からの逆流によるものではなく、肝において肝循環から迂回されたものであろうと述べている。更に小川⁶⁰⁾ は、ラットにおいては肝機能が正常の場合は、胆汁中への排泄が血中アミラーゼ濃度調節に関与していると報告している。しかし中川⁵⁸⁾ は、同じくラットを使った実験で、胆汁中に血中アミラーゼの約1/40の濃度を認めたが、アミラーゼ静注後の胆汁中アミラーゼ排泄は投与量の1%以下であり、この事から短期間の血中アミラーゼ消失について、胆汁排泄は殆んど関与していないと報告している。ラットを用いた Rohrs らの検索では、血中へ投与された膵外分泌蛋白の中で、尿中へはその1~2%が、また胆汁中には0.3~0.5%が各々排泄されるのみで、他の大部分は生体内の種々の組織にとりこまれ、代謝された⁷²⁾。

家兎では膵管と胆管は別々に十二指腸に開口しており、胆管内への膵液の逆流は考えられない。今回の実験では胆汁中のアミラーゼ、リパーゼ濃度は各々血中の30%、8%の濃度であった。しかしながら自家膵液1ml 静注15分後より2時間の間に血中から消失した量に対し、その間に胆汁中に排泄されたアミラーゼ、リパーゼの割合は各々1.6%、1.2%と極めて少なく、家兎においては胆汁中のアミラーゼ、リパーゼは血中濃度調節に殆んど関与していないと思われた。

結 語

膵管閉塞または狭窄及びそれに伴う膵病変時の血中膵酵素上昇機序を検索すべく、家兎を用いて各種実験を施行して以下の知見をえた。

1) 主膵管を各部位で結紮した後の血中アミラーゼ、リパーゼの値を追跡したところ、膵管結紮領域が全膵に対し、100%、約80%、約50%の場合は手術翌日をピークに約7日間に亘る上昇をみた。一方膵管結紮領域が約20%の場合は血中値に有意の上昇はみられなかった。更にこの20%の領域に対し種々の血流障害を付加させてみたが翌日以降の血中膵酵素は殆んど上昇しなかった。この事から膵管閉塞を伴う膵疾患時に血中膵酵素上昇が期待できるのは、その膵病変が全膵の20%以上の範囲に拡がる必要があると思われた。

- 2) 膵管結紮領域が全膵に対し、100%、約80%、約50%の場合の、それぞれ血中膵酵素上昇度、上昇日数を比較したところ、この3群間に有意差は示されなかった。従って逸脱した膵酵素の血中 degradation 面からの考察の必要性が喚起された。
- 3) 膵頭部において主膵管に不完全閉塞を加えたところ、術後血中膵酵素の推移は、その上昇程度及び上昇期間ともに主膵管完全閉塞の場合と大差なかった。しかしながら完全閉塞の場合と異り高膵酵素血症が反復惹起されるものが含まれていた。
- 4) 血中膵酵素の degradation を検討すべく、各量のヒト膵液を、諸速度で静注投与した。その結果アミラーゼ、リパーゼの血中半減期は各々93分、22分であった。さらに投与量が大量急速である程、血中消失量が多いことも判明した。他方等速度で緩徐に静注すると、血中膵酵素濃度の上昇速度は急速に鈍化し、時には一時的に下降する場合すらみられた。以上のように膵における病態を血中膵酵素の値から推測する場合、常に強力な degradation 機構の存在を考慮する必要があると思われた。
- 2) 家兎においては血中アミラーゼ、リパーゼ濃度調節の場として、尿、胆汁への酵素排泄以外の有力なる機構の存在が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました戸部隆吉教授に深甚なる謝意を表しますとともに、直接御指導、御鞭撻を戴いた鈴木敬助教授に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 安部宗顕, 原 泰寛, 清成秀康, 他: 膵体部癌の早期診断 肝胆膵 4(4): 495-504, 1982.
- 2) Adams J T, Libertino J A & Schwartz S I: Significance of an elevated serum amylase. Surgery 63: 877-884, 1968.
- 3) Appert H E, Dimbiloglu M, Pairrent F W, et al: The disappearance of intravenously injected pancreatic enzymes Surg Gyneco, Obstet 127: 1281-1287, 1968.
- 4) Ambromovage A M, Howard J M & Pairrent F W: The twenty-four hour excretion of amylase and lipase in the urine: Correlation with the functional state and operative injury of the pancreas Ann Surg 167: 539-546, 1968.
- 5) 有山 襄, 池延東男, 炭田正孝, 他: 小膵癌の診断過程 胃と腸 15: 611-617, 1980.
- 6) Appert H E, Yacoub R S, Pairrent F W, et al: Distribution of pancreatic enzymes between serum and blood cells Ann Surg 175: 10-14, 1972.
- 7) Anderson M C, Hauman R L, Suriyapa C, et al: Pancreatic enzyme levels in bile of patients with extrahepatic biliary tract disease. Am J Surg, 137: 301-306, 1979.
- 8) Boquist L, Edstrom C: Ultrastructure of pancreatic acinar and islet cell parenchyma in rats at various intervals after duct ligation Virchows Arch [Pathol Anat] 349: 69-74, 1970.
- 9) Brosemer R W & Rutter W J: Liver amylase. J Biol Chem 233: 1253-1263, 1960.
- 10) Bockus, H. L., Kalser, M. H., Roth, J. L. A., et al: Clinical features of acute inflammation of the pancreas. Arch Intern Med 96: 308-321, 1955.
- 11) Budd J J, Walter K E, Laureen S M, et al: Urine diastase in the evaluation of pancreatic disease. Gastroenterology 36: 333-353, 1959.
- 12) Broe P J, Zuidema G D & Cameron J L: The role of ischemia in acute pancreatitis. Surgery 91: 377-382, 1982.
- 13) Berk J E: Serum amylase and lipase. JAMA 199: 134-138, 1967.
- 14) Berson S A, Yalow R S, Schreiber S S, et al: Tracer experiments with I^{131} labeled human serum albumin: Distribution and degradation studies. J Clin Invest 32: 764-768, 1953.
- 15) Churg A and Richter W R: Early changes in the exocrine pancreas of the dog and rat after ligation of the pancreatic duct. Am J Patholog 63: 521-547, 1971.
- 16) Challis T W, Reid L C & Hinton J W: Study of some factors which influence the level of serum amylase in dogs and humans. Gastroenterology 33: 818-822, 1957.
- 17) Charles A M & Chiasson R B: Laboratory anatomy of the rabbit. 2nd ed., Wn. C. Brown, Iowa, 1984. P. 46.
- 18) Cummins A J & Bockus H L: Abnormal serum pancreatic enzymes values in liver disease. Gastroenterology 18: 518-529, 1951.
- 19) Dreiling D A, Jamowitz H D & Josephberg L J: Serum iso-amylase. Ann Intern Med 58: 235-244, 1963.
- 20) Duane W C, Frerichs R & Levitt M D: Distribution, turnover and mechanism of renal excretion of amylase in the baboon. J Clin Invest 50: 156-165, 1971.
- 21) Donaldson L A, Joffe S N, McIntosh W, et al: Amylase activity in human bile. Gut 20: 216-218, 1979.
- 22) Dawson D M, Alper C A, Seidman J, et al: Measurement of serum enzyme turnover rates. Ann Int Med 70: 799-805, 1969.
- 23) Eto K, Pairrent F W, Appert H E, et al: Renal excretion of amylase and lipase by dogs.

- Arch Surg 95: 241-244, 1969.
- 24) Edmondson H A, Berme C J, Homann R E, et al: Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbance in acute pancreatitis. Am J Med 12: 34-42, 1952.
 - 25) 藤井 浩, 鹿岳 研, 岩佐 昇, 他: 膵癌56例の臨床的研究—診断における各種検査法を中心に—日胰研プロシーディングス 6(1): 79-80, 1976.
 - 26) Foster P D and Ziffren S E: Sever acute pancreatitis. Arch Surg 85: 252-259, 1962.
 - 27) Green CL: Identification of alpha-amylase as a secretion of the human fallopian tube and "tubelike" epithelium of Mullerian and mesonephric duct origin. Am J Obst Gynec 73: 402-408, 1957.
 - 28) Gamklou R & Schersten J: Activity of α -amylase and α -1, 4-1 glucosidase in human liver tissue. Scand J Clin Lab Invest 30: 201-207, 1972.
 - 29) Gambill EE and Mason HL: Urinary amylase vs serum amylase in patients with pancreatic carcinoma. JAMA 188: 824-826, 1964.
 - 30) Gambill EE: Pancreatitis associated with pancreatic carcinoma: A study of 26 cases. Mayo Clin Proc 46: 174-177, 1971.
 - 31) Gibbs GE and Ivy AC: Early histological changes following obstruction of pancreatic ducts in dogs. Proc Soc Exp Biol Med 77: 251-254, 1951.
 - 32) Goodhead B: Acute pancreatitis and pancreatic blood flow. Surg Gynecol Obstet 129: 331-340, 1969.
 - 33) Golding PL, Smith M & Williams R: Multi-system involvement in chronic liver disease: Studies on the incidence and pathogenesis. Am J Med 55: 772-782, 1973.
 - 34) Gray SH, Probst JG & Heifetz CJ: Clinical studies on blood diastase—I Low blood diastase as an index of impaired hepatic function. Arch Intern Med 67: 805-818, 1941.
 - 35) Hiatt N and Bonorris G: Removal of serum amylase in dogs and the influence of reticuloendothelial blockade. Am J Physiol 20: 133-138, 1966.
 - 36) 早川哲夫, 野田愛司, 堀口祐爾, 他: アミラーゼ医学のあゆみ 106: 337-343, 1978.
 - 37) Haunz EA and Baggenstoss AH: Carcinoma of the head of the pancreas. Arch Pathol 49: 367-387, 1950.
 - 38) Hiatt N, Bonorris G & Lanchantin GF: Influence of reticuloendothelial blockade on the binding of amylase to blood cells. Am J Physiol 213: 744-748, 1967.
 - 39) Hayashi S: Search for a naturally occurring amylase inhibitor in human serum Nature (Lond) 210: 92-94, 1966.
 - 40) Howard JM, Frawley JP & Artz CP: A study of plasma amylase activity in the combat casualty. The systemic response to injury. Ann Surg 141: 337-341, 1955.
 - 41) 石井俊昭, 小池明彦, 鈴木和義, 他: 尿アミラーゼの上昇が発端となって術前に診断しえた微小膵癌の1例 日消外誌 16(2): 2125-2128, 1983.
 - 42) 井上照信: 原発性膵癌60剖検例の病理組織学的研究並びに腫瘍随伴性膵炎の成因について 順天堂医学 22: 62-90, 1975.
 - 43) Janowitz HD and Dreiling DA: The plasma amylase Source, regulation and diagnostic significans. Am J Med 27: 924-935, 1959.
 - 44) Jonsson L: The pancreatic tissue after ligation of the pancreatic duct in rats. Acta Pathol Microbiol Scand 64: 156, 1965.
 - 45) 小島国次, 菅 又宏, 岡村明治: 慢性膵炎の病理 日本病理学会雑誌 57(補): 35-47, 1968.
 - 46) 小出 眞: 膵頭十二指腸領域癌及び膵体尾部癌の血清, 尿中アミラーゼの意義における臨床的, 実験的研究 日本外科学会雑誌 86(8): 912-922, 1985.
 - 47) 北村元佐, 中山年正: 血清酵素の寿命 代謝 5(1): 100-105, 1968.
 - 48) Karm RC, Wise RJ & Merritt AD: The tissue origins of serum and urinary α -amylase. Arch Biochem Biophys 175: 144-152, 1976.
 - 49) 川口正光, 氏平一郎, 渡辺明治: アミラーゼ代謝 2: 673-680, 1965.
 - 50) MacGregor IL and Zakin D: A cause of hyperamylasemia associated with chronic liver disease. Gastroenterology 72: 519-523, 1977.
 - 51) McGeachin RL and Potter BA: Amylase in isolated liver cells. J Biol Chem 235: 1354-1358, 1960.
 - 52) 森本秀樹, 野田 秀樹, 山本成尚, 他: 膵炎発作を契機に診断された stage I 膵癌の1切除例 消化器外科 8: 1651-1655, 1985.
 - 53) 門前徹夫, 福原敏之, 齊藤泰正: 原発性膵癌67例の臨床病理学的考察 臨床病理 27: 588-589, 1979.
 - 54) McGeachin RL and Lewis JP: Electrophoretic behavior of serum amylase. J Biol Chem 234: 795-798, 1959.
 - 55) McGeachin RL, Gleason JR & Adams MR: Amylase distribution in extrapancreatic, extra-salivary tissues. Arch Biochem Biophys 75: 403-411, 1958.
 - 56) Nothman MM and Callow AD: Investigation on the origin of amylase in serum and urine. Gastroenterology 60: 82-89, 1971.
 - 57) 中島泰廣, 秋田八年: 血中アミラーゼ濃度調節に

- おける 膵腎の役割に関する実験的研究 胆と膵 1(7): 877-883, 1980.
- 58) 中川雅夫: 血清アミラーゼの代謝及び血清レベル調節機構の検討 京府医誌 87: 167-181, 1978.
- 59) 小川道夫, 松浦貴志男, 水本正剛, 他: 膵頭部領域癌に随伴する膵の組織学的変化と残存膵外分泌機能の検討 外科治療 39: 1001-1006, 1978.
- 60) 小川小夜: ラットの胆汁中アミラーゼ排泄に関する研究, ことに諸条件下における血中濃度との比較 日本消化器病学会雑誌 71: 316-327, 1974.
- 61) 尾崎秀雄, 大倉久直, 中村耕三, 他: 膵頭部に発生した小膵癌の根治手術例 胃と腸 15: 647-651, 1980.
- 62) Popper HL and Necheles H: Edema of the pancreas. Surg Gynec Obstet 74: 123-124, 1942.
- 63) Popper HL, Necheles H & Russell KG: Transition of pancreatic edema into pancreatic necrosis. Surg Gynec Obstet 87: 79-82, 1948.
- 64) Pfeffer RB, Lazzarini-Robertson AJr, Safadi D, et al: Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs. Surgery 51: 764-769, 1961.
- 65) Papp M, Makara GB & Hajtman B: A quantitative study of pancreatic blood flow in experimental pancreatitis. Gastroenterology 51: 524-528, 1966.
- 66) Posen S: Turnover of circulating enzymes. Clinical Chemistry 16: 71-84, 1970.
- 67) Pollock AV: Acute pancreatitis; analysis of 100 patients. Br Med J 1: 6-14, 1959.
- 68) Rachmilewitz M: Blood diastase in hepatic and biliary disease. Am J Dig Dis 5: 184-187, 1938.
- 69) Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al: Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gyn Obstet 139: 69-81, 1974.
- 70) Ryan J and Appert H: Circulatory turnover of pancreatic amylase. Proc Soc Exp Biol Med 149: 921-925, 1975.
- 71) Ross CA and Klinge FW: Pain and hyperamylasemia as early signs of carcinoma of the head of the pancreas and the ampulla of Vater. Gastroenterology 12: 204-208, 1949.
- 72) Rohr G and Scheele G: Fate of radioactive exocrine pancreatic proteins injected into blood circulation of the rat. Gastroenterology 85: 991-1002, 1983.
- 73) Somogyi M: Diastatic activity of human blood Arch Int Med 67: 665-679, 1941.
- 74) Stefanini P, Ermini M & Carboni M: Diagnosis and management of acute pancreatitis. Am J Surg 110: 866-875, 1965.
- 75) Salt WB & Shenker S: Amylase—its clinical significans: A review of the literature. Medicine (Baltimore) 55: 269-289, 1976.
- 76) 鈴木 敏, 真辺忠夫, 内藤厚司, 他: 2 cm 以下膵癌 (T₁) 13例の臨床的特性 日消外会誌 18: 896-900, 1985.
- 77) 鈴木敏行, 戸田安土, 早川哲夫, 他: 膵癌早期診断の問題点—とくに screening test を中心に—日本臨牀 31(8): 173-178, 1973.
- 78) 鈴木利夫: 膵癌と膵硬変の併存並に膵硬変の成因に関する病理学的研究. 東北医学会雑誌 52: 115-128, 1955.
- 79) 嶋 廣一, 鈴木 敏, 戸部隆吉: 急性膵炎—一血流行変動. 胆と膵 4(10), 1333-1338, 1983.
- 80) 斉藤克浩: 各種外科手術前後の血中膵酵素について. 月外会誌 82: 1455-1467, 1981.
- 81) 瀬尾洋介, 大町彰二郎, 古澤元之助, 他: 切除しえた小型膵体尾部癌の2症例. 日本消化器病学会雑誌 77: 94-98, 1980.
- 82) Takeda T and Reeve EB: Clinical and experimental studies of the metabolism and distribution of albumin with autologous I¹³¹—albumin in healthy men. J Lab Clin Med 61: 183-202, 1963.
- 83) 高木国夫, 霞富士夫, 太田博俊, 他: 膵癌診断の現況. 胃と腸 15(6): 595-609, 1980.
- 84) Thistlethwaite JR and Hill RP: Serum amylase levels in experimental pancreatitis. Surgery 31: 495-501, 1951.
- 85) Takahashi M, Nagase S: Changes of amylase during experimental pancreatic carcinogenesis in hamsters. Gann 72: 615-619, 1981.
- 86) Theodor E and Birnbaum D: The effect of dilution on the activity of amylase and it's relation to the effect of electrophoresis. J Lab Clin Med 63: 879-884, 1964.
- 87) Tuzhilin SA, Gonda M, Carbonell G, et al: Serum amylase and their inhibitors: 1. Clinical observations. Am J Gastroent 77: 18-25, 1982.
- 88) Tuzhilin SA, Gonda M, Carbonell G, et al: Serum amylase and their inhibitors: 2. Clinical and experimental observations—diet and steroid effect—. Am J Gastroent 77: 26-28, 1982.
- 89) Thal A and Brackney E: Acute hemorrhagic pancreatic necrosis produced by local Schwartzman reaction. JAMA 155: 569-674, 1954.
- 90) 高木国夫, 高橋 孝, 堀 雅晴, 他: 尿アミラーゼ値の一過性上昇がきっかけとなって発見された無黄疸の膵頭部小膵癌. 胃と腸 15: 637-640, 1980.
- 91) Wang CC and Grossman MI: Effect of ligation of the pancreatic duct upon the action of secretin and pancreozymin in rabbits with a correlated histological study. Am J Physiol 160: 115-121,

- 1950.
- 92) Walters MN, Archer JM & Papadimitrion JM: Pancreatic duct obstruction: Ultrastructural morphology of acute phase. *Pathology* 1: 95-104, 1969.
- 93) Warshaw AL, Bellini CA & Lee KH: Electrophoretic identification of an isoenzyme of amylase which increase in serum in liver disease. *Gastroenterology* 70: 572-576, 1976.
- 94) Yacoub RS, Appert HE & Howard JM: Metabolism of pancreatic amylase and lipase infused intravenously into dogs. *Arch Surg* 99: 54-58, 1969.
- 95) Zeligs JD, Janoff A & Dumont AE: The course and nature of acinar cell death following pancreatic ligation in the guinea pigs. *Am J Pathology* 80: 203-217, 1975.
- 96) 膳所富士男: 術後高アマラーゼ血症の研究. *日消病会誌* 72: 557-565, 1975.
- 97) Zelander T, Ekholm R & Edlund Y: The ultrastructure of rat exocrine pancreas after experimentally occluded outflow. *J Ultrastruct Res* 10: 89-102, 1964.